

16  
66-

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**(54) IMMUNOLOGICAL ENHANCER**

(11) 62-59218 (A) (43) 14.3.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 60-198187 (22) 7.9.1985  
 (71) TSURUI YAKUHI KOGYO K.K. (72) TSUNEO NANBA(3)  
 (51) Int. Cl. A61K35/78

**PURPOSE:** An immunological enhancer containing an extract of peony *Paeoniae Radix* (peony) and *Coleus Amboinicus* with a lower alcohol, etc., as an active constituent.

**CONSTITUTION:** An immunological enhancer containing one or two or more extracts of *Paeoniae Radix* (peony) and *Coleus Amboinicus* with a lower alcohol, hydrous lower alcohol or water as an active constituent. The extract obtained from the *Paeoniae Radix* in the crude drug components stimulates the helper T cells and the extract of the *Coleus Amboinicus* stimulates B cells. It is thought that the former participates in the cell immunological systems and the latter participates in the liquid immunological system. Since all of the cells promote enhancement of resistance to infection, tumor or other biological invaders, the extracts become the enhancer of the immunological function.

BEST AVAILABLE COPY

**(54) ANTITUSSIVE, EXPECTORANT, ANALGESIC AND SEDATIVE AGENT FOR EXTERNAL USE**

(11) 62-59219 (A) (43) 14.3.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 60-200383 (22) 10.9.1985  
 (71) IKEDA MOHANDOU K.K. (72) ISAMU MORII  
 (51) Int. Cl. A61K35/78//A61K9/06,A61K9/08,A61K9/70(A61K35/78,A61K31:045)

**PURPOSE:** The titled pharmaceutical containing *d*-camphor, *l*-menthol, nutmeg oil and fennel oil as active constituents.

**CONSTITUTION:** An antitussive, expectorant, analgesic and sedative agent containing 0.1~35.0wt%, preferably 2~10wt% each *d*-camphor and *l*-menthol, 0.1~10wt%, preferably 0.2~5.0wt% each nutmeg oil and fennel oil, and particularly preferably 0.5~6wt% eucalyptus oil and 1~15wt% turpentine oil added thereto. The amount of the above-mentioned agent may be used by applying 6~10g/time for adults 3 times a day and 3~5g/time for infants 3 times a day. The dosage form thereof includes ointment, cream, gel, solution, caaplasma, adhesive application agent, etc. The *d*-camphor has particularly improved respiration promoting action and *l*-menthol has improved analgesic and refreshing action. The fennel oil has secretion increasing action of respiratory tract fluid, bacteriostatic action, etc.

**(54) CANCER METASTASIS INHIBITOR**

(11) 62-59220 (A) (43) 14.3.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 60-198550 (22) 10.9.1985  
 (71) GRELAN PHARMACEUT CO LTD (72) KAZUO KIKAZAWA(3)  
 (51) Int. Cl. A61K37/18,A61K37/54

**PURPOSE:** A cancer metastasis inhibitor containing a treated material of protein digestive enzyme as an active constituent.

**CONSTITUTION:** A cancer metastasis inhibitor containing a treated material obtained by incubating a protein digestive enzyme, e.g. pepsine, rennin, trypsin, aminopeptidase, etc., taken out of internal organs of mammals such as pigs, horses, etc., in an aqueous solution under suitable conditions for a given time without particularly adding a substrate thereto and purifying the resultant material by filtration, electrophoresis, chromatographic means, etc., as an active constituent in an amount of 0.1~90%, preferably 1~70%. The inhibitor can be used for various kinds of cancers, e.g. uterine cancer, esophageal cancer, dermal cancer, gastric cancer, etc. The mode of action thereof is not based on direct inhibitory action on agglutination of all the blood platelets, but specific inhibition of agglutination eliciting activity of cancerous cells.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-59219

⑤ Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和62年(1987)3月14日
A 61 K 35/78	ACG	6640-4C	
	AAE	6640-4C	
	ACH	6640-4C	
// A 61 K 9/06			
9/08			
9/70			
(A 61 K 35/78			
31:045)			
	7330-4C	審査請求 有	発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤

⑮ 特 願 昭60-200383

⑯ 出 願 昭60(1985)9月10日

⑰ 発 明 者 森 井 勇 富山県中新川郡上市町天神町65

⑱ 出 願 人 株式会社 池田模範堂 富山県中新川郡上市町横法音寺24

⑲ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外4名

明 細 書

1. 発明の名称 外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤

2. 特許請求の範囲

- (1) d l -カンフル、l -メントール、ニクズク油及びウイキョウ油を有効成分とすることを特徴とする外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤。
- (2) テレピン油及び/又はユーカリ油を加えることよりなる特許請求の範囲第(1)項記載の外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はd l -カンフル、l -メントール、ニクズク油にウイキョウ油を配合した外用剤で、特に感冒による頭痛、鼻づまり、咳、痰、のどの痛み等に対して有効な医薬剤に関するものである。

〔従来の技術〕

感冒などの諸疾患において、頭痛、鼻づまり、咳、痰、のどの痛み等が発生することは一般的症状として何人にも起こることである。

これらの諸症状はしばしば耐えられない不快感を与えるもので、これらの症状を抑制するため多数の鎮痛、鎮咳、去痰剤が一般に供せられている。

しかし、これらの薬剤は主として経口剤または注射剤であり、直接体内に投与するものであるから、その薬剤と投与する人の体質により応々にして好ましくない副作用を惹起する場合がある。特に乳幼児においては経口投与がむずかしい場合もある。

そこで、経口、注射などの投与方法によらずに

これらの諸症状を抑制する方法として、局部に軟膏などの塗布剤の形態で塗布して、鎮痛・鎮咳・去痰などの効果を持たせた、いわゆる“ぬるかぜ薬”が従来から市販されている。例えば、d l-カンフル、l-メントール、ニクズク油、テレピン油、ユーカリ油、杉葉油及びチモールを有効成分とし、これらを一般の軟膏基剤に混合して軟膏とした外用鎮痛・鎮咳・去痰剤が市販品として知られている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかるに上記のような従来から公知の外用鎮痛・鎮咳・去痰剤における鎮咳効果及び去痰効果は、十分満足できるものでなかった。そこで更に優れた外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤の出現が要望されているのである。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者等は前記公知の外用鎮痛・鎮咳・去痰剤より更に優れた鎮咳効果及び去痰効果を有する外用剤の開発を目的として研究した。その結果、ニクズク油とウイキョウ油がd l-カンフル、l-

メントールと相乗的に作用して、特に鎮咳作用が顕著に現れられるとともに鎮痛作用にも優れ、かつ去痰効果及び鎮静効果を併せ持つことを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明はd l-カンフル、l-メントール、ニクズク油及びウイキョウ油を有効成分とする外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤であって、特に鎮咳効果のすぐれたものである。

本発明の有効成分として用いる「d l-カンフル」は呼吸、血管、心臓興奮及び細胞機能刺激作用を有する医薬に従来から使用されている物質であり、特に呼吸促進作用に優れている。

「l-メントール」はハッカ油の主成分で鎮痛・鎮痒・清涼作用を有する医薬に使用されている物質であり、特に鎮痛・清涼作用に優れ、痛み、鼻づまりなどを鎮める効果がある。

「ニクズク油」はニクズク科の植物の果実を水蒸気蒸留して得られる物質であって、d-カンフェン、d-α-ピネン、ジペンテン、d-ボルネオール、l-テルピネオール、ゲラニオール、サ-

3

フロールミリスチシン、ミリスチン酸、オレイン酸等からなり、香味料、石鹸、リキュールなどの香料、驱風薬、興奮薬等に用いられている物質である。

「ウイキョウ油」はウイキョウの果実を粉砕して水蒸気蒸留して得る物質であって、アネトール、d-フエンコン、d-α-フェランドレン、メチルチャピコールなどを含有し、気道液の分泌増加作用、静菌作用等があり、従来は賦香料や配合剤（胃腸薬）として用いられていた物質である。

本発明の外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤における上記各有効成分の含有率は、動物実験による鎮咳効果及び鎮静効果に基づき、d l-カンフル及びl-メントールにあってはそれぞれ0.1～35.0重量%の範囲とし、好ましくは2～10重量%とし、またニクズク油及びウイキョウ油にあってはそれぞれ0.1～10.0重量%の範囲とし、好ましくは0.2～5.0重量%とする。

尚、本発明の鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤においては、上記4つの有効成分以外にさらにユーカリ

4

油を0.5～6重量%、テレピン油を1～15重量%を添加することも動物実験による鎮咳及び鎮静効果が一層増強される傾向があるので特に好ましい。

本発明において前記d l-カンフル等の有効成分は、市販品をそのまま使用することは勿論のこと、市販品にさらに精製等の処理を施したものも良好に使用することができる。

本発明においては上記有効成分となる物質を常法により、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤、パップ剤、粘着性貼付剤などに製剤化して外用剤に供する。

軟膏剤とする場合には、まず軟膏基剤成分を80℃付近に加熱し、次いでゆるく攪拌しながら冷却して均一な軟膏基剤とし、これに前記有効成分を均一に混合して製品とする。尚、軟膏基剤成分としては、炭化水素（例えば、白色ワセリン、流動パラフィン等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール等）、脂肪酸エステル（例えば、サラシミツロウ等）、ステロ-

5

6

ール類（例えば、コレステロール等）などを用いることができる。

クリーム剤にする場合には、まずクリーム基剤成分と界面活性剤とを80℃付近に加熱し、かつ均一に混合したものに、約80℃に加熱し、かつ均一に混合したグリコールと精製水とを攪拌しながら加え、次いで40℃付近になるまで攪拌を続けてクリーム基剤とし、このクリーム基剤に前記有効成分を均一に混合して製品とすることができる。クリーム基剤成分としては、炭化水素（例えば、白色ワセリン、流動パラフィン等）、高級脂肪酸（例えば、ステアリン酸等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール等）、脂肪酸エステル（例えば、サラシミツロウ等）等からなる群から選ばれる1種又は2種以上の物質を用いることができる。また界面活性剤としては例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、Tween 60等を挙げることができ、グリコールとしては例えば、グリセリン等を挙げることができる。

液剤とする場合は、前記有効成分と基剤成分で

ある低級アルコール（例えば、エタノール等）及びグリコール（例えば、プロピレングリコール等）とを混合し、さらに製水を加えて均一な混合物とする。

ゲル剤の場合には、前記有効成分と基剤成分である低級アルコール及びグリコールとを混合し、さらに精製水、増粘剤としてカルボキシビニルポリマーなど、中和剤として水溶性塩基などを加えて均一に混合する等の公知の方法によって製品を得ることができる。

パップ剤の場合には、前記有効成分と基剤成分であるカオリン、グリセリン、アクリル酸ソーダ、ポリビニルアセテート、カルボキシビニルポリマーなどを練合して製品とする。

粘着性貼付剤の場合には、前記有効成分を天然ゴムなどのポリマーに練合して膏体を得た後にこれを布などの支持体に均等に展延塗布して製品とする。

以上のような例示の外に当該分野で公知の外用基剤や保存剤その他の添加剤を適宜選択使用する

ことができる。また外用剤の調製条件も適宜選択し調製することができる。

本発明の外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤はカゼにより生じる咳、痰、のどの痛み、胸の痛み等が発生し不快感を覚えた時、これを人体の喉、鼻、胸や背中に塗擦することにより、極めて的確にそれらの諸症状を抑制又は除去することができる特長を有するものである。従って、本発明は優れた鎮痛・鎮静効果を有する外用鎮咳・去痰剤を提供するものであり、特に鎮咳、去痰作用の点で従来品に比べて優れた外用鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤である。さらに、本発明の鎮咳・去痰・鎮痛・鎮静剤は、体温により蒸気として気散し気道より吸入することにより風邪による上記諸症状の他に併発する鼻づまりにもその効果を奏することができるものである。

本発明の薬剤の使用量は症状の重症度、対象の人の成人及び小児などにより、その使用量は適宜変更し得るが、一般に成人の場合は1回6～10gを1日3回、小児の場合は1回3～5gを1日

3回塗布すれば十分その効果を奏することができる。

以下、本発明を実施例を挙げてさらに説明する。

#### 〔実施例〕

##### 実施例1（軟膏剤）

マイクロクリスタリンワックス9.0g、セタノール3.5g、サラシミツロウ6.0g、フィトステロール1.0g、スクワラン1.5g、白色ワセリン62.3gを加熱溶解して、80℃の混合物を60℃まで冷却しながら攪拌し軟膏基剤を調製した。

次に該基剤にd-カンフル5.0g、l-メントール3.0g、ユーカリ油2.0g、テレピン油5.0g、ウイキョウ油0.5g、ニクズク油1.2gを加えて急速に冷却しながら混合し、40℃まで攪拌を続け均一な混合物を製し軟膏剤とした。

##### 実施例2（クリーム剤）

モノステアリン酸ソルビタン2.0g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール2.0g、ポリオキシエチレンステアリルエーテル2.0g、ステアリン酸15.0g、ステアリルアルコール2.5g、

モノステアリン酸グリセリン5.5g、コレステロール1.0gを加熱溶解して80℃の混合物(Ⅰ)を調製した。プロピレングリコール6.0g、ヒドロキシエチルセルローズ0.25g、精製水47.05gを加熱溶解して80℃の混合物(Ⅱ)を調製した。d-カンフル5.0g、メントール3.0g、ユーカリ油2.0g、テレピン油5.0g、ニクズク油1.2g、ウイキョウ油0.5gの有効成分を混合した混合物(Ⅲ)を調製した。

次に混合物(Ⅰ)に混合物(Ⅱ)を攪拌しながら加え、40℃まで冷却して得られた均一混合物に、更に混合物(Ⅲ)を加えて均一に混合してクリーム剤とした。

#### 実施例3(液剤)

エタノール80.0mlにd-カンフル6.0g、メントール3.0g、ユーカリ油1.0g、テレピン油2.5g、ニクズク油1.2g、ウイキョウ油1.0gの有効成分を混合したものを加えて溶かし、次いで精製水を加えて100mlとし、均一な液剤とした。

#### 実施例4(ゲル剤)

エタノール50.0mlに、製水20.0mlを加えた混液にカルボキシビニルポリマー1.0gを攪拌しながら徐々に加え、均一分散し混合物(Ⅰ)を調製した。

エタノール15.0mlにトリエチルアミン1.0gを溶解し混合物(Ⅱ)を調製した。

d-カンフル3.0g、メントール3.0g、ユーカリ油1.5g、テレピン油7.0g、ニクズク油1.5g、ウイキョウ油1.0gを混合し混合物(Ⅲ)を調製した。

次に混合物(Ⅰ)に混合物(Ⅱ)を徐々に攪拌しながら加え、ゲル化させる。これに混合物(Ⅲ)を徐々に攪拌しながら加え、均一なゲル剤とした。

#### 実施例5(パップ剤)

d-カンフル4.0g、メントール2.0g、ユーカリ油2.0g、テレピン油5.0g、ニクズク油1.3g、ウイキョウ油1.0gの有効成分を混合し混合物(Ⅰ)を調製した。濃グリセリン40.0gを加温してこれに110℃で乾燥したカオリン

微末4.7gを混合し混合物(Ⅱ)を調製した。

次に混合物(Ⅱ)を冷却後混合物(Ⅰ)を加え十分に攪拌混合して布に展延してパップ剤とした。

#### 実施例6(粘着性貼付剤)

d-カンフル4.5g、メントール3.0g、ユーカリ油2.0g、テレピン油3.0g、ニクズク油1.5g、ウイキョウ油1.0gの有効成分を混和し混合物(Ⅰ)を調製した。

イソブレンゴム42.0gを130℃において20分間ニーダーで混練りして120℃に冷却後、天然ロジン33.0gを加えて15分間混練し、次いで80℃まで冷却後、流動パラフィン2.0g、ミツロウ8.0gを加えて5分間混練して膏体(Ⅱ)を得た。膏体(Ⅱ)に混合物(Ⅰ)を加えて5分間混練したものを布の上に展延し、粘着性貼付剤とした。

各成分及び本発明の薬剤の毒性については次の表に示す通りでありいずれの有効成分及び本発明の薬剤も非常に毒性の弱いものである。

成 分	動 物	投与経路	毒性指標	毒性用量
d l-カンフル	モルモット	経口投与	M L D	1.5 g ~ 1.8 g / kg
	ラット	皮下注射	L D <sub>50</sub>	2.2 g ~ 3.4 g / kg
l-メントール	ラット	経口投与	L D	1.0 g ~ 2.5 g / kg
		皮下注射	"	3.18 g / kg
ユーカリ油	モルモット	経口投与	L D	2 m l / kg
	"	皮下注射	"	1 m l / kg
テレピン油	ラット	経口投与	L D	4.3 g / kg
	ウサギ	皮下注射	"	> 3.0 g / kg
ニクズク油	ラット	経口投与	L D <sub>50</sub>	3.64 g / kg
	マウス	経口投与	M L D	> 2.0 g / kg
	"	皮下注射	"	1.54 ~ 2.00 g / kg
ウイキョウ油	マウス	経口投与	M L D	1.54 g / kg
	"	皮下注射	"	1.54 ~ 2.00 g / kg
本発明の薬剤	ラット	局所塗擦	L D <sub>50</sub>	> 8.0 g / kg
	モルモット	局所塗擦	L D <sub>50</sub>	> 8.0 g / kg

L D : Lethal Dose (致死量)

L D<sub>50</sub> : 50 % Lethal Dose (50 % 致死量)

M L D : Minimum Lethal Dose (最少致死量)

14

次に本発明の薬剤を従来の外用鎮痛、鎮咳、去痰剤（従来品）及び薬剤を添加しないもの（対照）と比較しての鎮咳、去痰、鎮静効果を動物により試験した結果を示す。

#### a) 鎮咳試験

試験方法：高木らの機械的刺激方法〔日本薬学雑誌80巻 1497頁（1960年）〕に従った。すなわち、前もって気管を切開し刺激毛にて刺激し、咳をするモルモット（体重約350g）を選択した。薬剤塗布15、30、60、90及び120分後の5回刺激し、5回のうち1回でも咳をしなかった場合を有効とし、5回とも咳をした場合は無効とした。薬剤は刺毛胸部（12cm）に750mg/kgを1分間塗擦した。

結果：第1表に示したように、本発明の薬剤には明らかな鎮咳効果が認められ、従来品よりも優れていた。

表 1

体 験 対 照	用 量	投与経路	有効回数/有効回数	有効率 (%)
対 照	750mg/kg	局所塗擦	1/6	16.7
本発明の薬剤	750mg/kg	局所塗擦	7/8	87.5
従来品	750mg/kg	局所塗擦	5/8	62.5

15

16

## b) 去痰試験

試験方法：加瀬らの方法〔日薬理誌 第83巻 173頁（1984年）〕に準じた。すなわち、体重約200gのラットに0.6%フェノールレッド1ml/kgを静注し、その30分後に放血死させ、気管-肺標本を摘出した。その気管-肺標本内を洗浄液で10分毎に4回洗浄し、洗浄液中に排泄される色素量の増加をもって去痰作用を調べた。薬剤は色素静注の60分前と30分前に750mg/kg剃毛腹部（9cd）に1分間塗擦した。

結果：第2表に示したように、本発明の薬剤には明らかな去痰効果が認められたが、従来品の効果は非常に弱いものであった。

第2表

検体	用量	投与経路	色素量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	有効率 (%)
対照	750mg/kg	局所塗擦	$0.52 \pm 0.04$	0
本発明の薬剤	750mg/kg	局所塗擦	$0.63 \pm 0.05$	21.2
従来品	750mg/kg	局所塗擦	$0.57 \pm 0.04$	9.6

17

## c) 鎮静試験

試験方法：体重約22gのマウスのチオペンタールによる正向反射の消失時間と回復時間との差から睡眠時間を求めた。なお、薬剤はチオペンタールを投与する30分前に投与した。薬剤は20mg/bodyを30秒間、剃毛腹部（4cd）に塗擦した。

結果：第3表に示したように、本発明の薬剤には明らかな鎮静効果が認められ、従来品よりも明らかに優れていた。

第3表

検体	用量	投与経路	睡眠持続時間 (分)	有効率 (%)
対照	20mg/body	局所塗擦	$8.25 \pm 0.46$	0
本発明の薬剤	20mg/body	局所塗擦	$16.97 \pm 2.55$	205.7
従来品	20mg/body	局所塗擦	$11.68 \pm 0.56$	141.6

19



供試薬剤

1) 本発明の薬剤

実施例1の軟膏剤

2) 従来品の処方

100g中にd $\alpha$ -カンフル5.26g、テレピン油4.68g、 $\beta$ -メントール2.82g、ユーカリ油1.33g、ニクズク油0.69g、杉葉油0.44g、チモール0.09gを含む油性軟膏。

3) 対照の組成

実施例1の軟膏剤から有効成分を除いた油性軟膏基剤。

〔発明の効果〕

以上の如く、本発明の外用剤は塗擦することにより明らかでかつ従来品より優れた鎮咳、去痰、鎮静の効果を奏することが認められた。すなわち、本発明の外用剤はカゼによって生じる咳、痰等の諸症状に対して極めて有効性の高いものである。